

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 10 月 25 日 (25.10.2001)

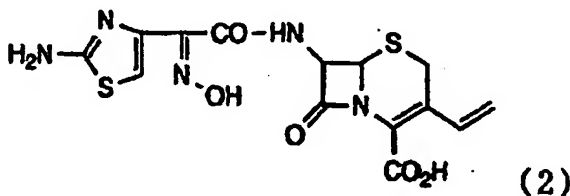
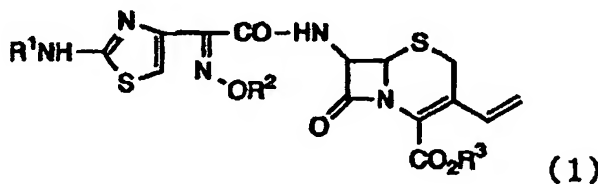
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/79211 A1

- (31) 国際特許分類: C07D 501/04, 501/22 内町加賀須野463 大塚化学株式会社 徳島研究所内 Tokushima (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/03182
- (22) 国際出願日: 2001 年 4 月 13 日 (13.04.2001)
- (23) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-111448 2000 年 4 月 13 日 (13.04.2000) JP
- (71) 出願人: 大塚化学株式会社 (OTSUKA KAGAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒540-0021 大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 亀山 豊 (KAMEYAMA, Yutaka), 深江一博 (FUJAE, Kazuhiko); 〒771-0193 徳島県徳島市川
- (74) 代理人: 田村 巖 (TAMURA, Iwao); 〒561-0872 大阪府豊中市寺内1丁目9番22号 田村特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): CN, KR.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF A 3-VINYLCephem COMPOUND

(54) 発明の名称: 3-ビニルセフェム化合物の製造方法



(57) Abstract: A process for the preparation of a 3-vinylcephem compound, characterized by treating a protected 3-vinylcephem derivative of the general formula (1) in an organic solvent in the presence of a perhalogenic acid and an organic protonic acid to thereby obtain a 3-vinylcephem compound of formula (2). In general formula (1), R¹, R² and R³ are each hydrogen or optionally substituted arylmethyl, with the proviso that all of R¹, R² and R³ must not be hydrogen.

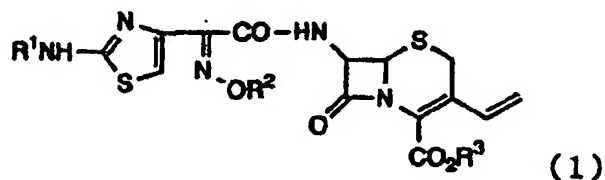
[続表有]

WO 01/79211 A1

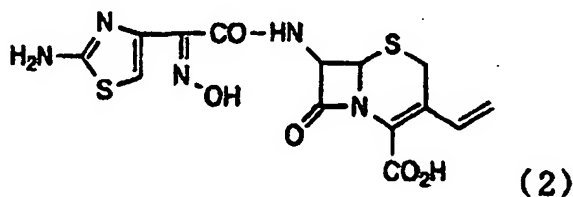


(57) 要約:

式(1)で表される保護された3-ビニル-セフェム誘導体を有機溶媒中過ハロゲン化酸および有機プロトン酸の存在下に処理して式(2)で表される3-ビニル-セフェム化合物を得ることを特徴とする3-ビニル-セフェム化合物の製造方法。



(式中 R^1 、 R^2 及び R^3 は水素原子または置換基を有することのあるアリールメチル基を示す。但し、 R^1 、 R^2 及び R^3 は同時に水素原子ではない。)



明 細 書

3-ビニルセフェム化合物の製造方法

5 技術分野

本発明は、経口用抗生物質として幅広く使用されているセフジニル化合物の製造方法に関する。

背景技術

- 10 セフジニル化合物は、通常アミノ基、オキシム水酸基、カルボキシル基の少なくとも一つを保護した形で誘導される場合が多い。これらは最終段階で脱保護反応を行い(6R, 7R)-3-ビニル-8-オキソ-7β-[(Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-1-アザ-5-チアピシクロ[4.2.0]オクタン-2-カルボン酸(セフジニル)へと
- 15 導かれる。しかしながら、これらの化合物の脱保護反応は分子内に種々の官能基を持つセフジニル化合物では未だ決め手になる脱保護方法が確立していない。例えば特公平1-49273号においては、式(1)で表される化合物で $R^1=R^2=H$, $R^3=CHPh$ の化合物が、アニソール/酢酸中、三フッ化ホウ素エーテレートを用いて脱保護反応を受けているが、反応収率が35%と低いばかり
- 20 か、危険な三フッ化ホウ素化合物を多量に用いなければならず、とても工業的な方法とは言えない。また、特開昭62-294687号ではセフェム系抗生物質の脱保護反応として広く用いられている脱保護方法、即ちアニソール存在下トリフルオロ酢酸による脱保護を行う方法が紹介されているが、その揮発性、取り扱いの煩雑さ及び高価であるという理由から、工業的に使用しにくいトリフルオロ
- 25 酢酸を多量に使用しなければならず、またこのような方法でさえ反応収率が2

8%という低収率であり、とても工業的に実施できる方法ではない。

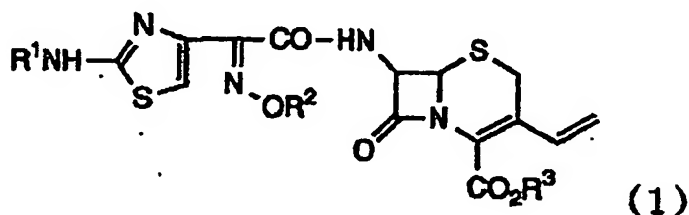
セフジニルの合成方法としては紹介されていないがカルボン酸保護基の脱保護方法として、99%蟻酸を溶媒として用いる方法 [Chem. Pharm. Bull., 30, 4545 (1982)]、アニソール存在下に塩化アルミニウムと反応させる方法 [Tetrahedron Lett., 2793 (1979)]、フェノール類を用いる方法 [J. Org. Chem., 56, 3633 (1991)] も知られている。蟻酸を使用する方法では高価な99%蟻酸を反応溶媒として大過剰に使用する必要があり、その回収、再使用工程で酸に不安定な β -ラクタム誘導体が分解するため生成したカルボン酸化合物の収率が低下する。また、アニソール存在下塩化アルミニウムを使用する方法では塩化アルミニウムの酸性度の強さからセフジニルの合成には適用できない。また、フェノール類を使用する方法では蟻酸やトリフルオロ酢酸を多量に使用した場合と同様、強酸性条件下で不安定なセフジニルでは収率良く反応を進行させることが出来ない。また、これらすべての反応において最終セフジニルではオキシム基が水酸基となるため多量のプロトン酸や強力なルイス酸のもとではシン/アンチの異性化が進行し不適切な不純物を増加させるためこれらの脱保護方法は使用できない。

このように β -ラクタム化合物における一般的な酸加水分解による脱保護反応では目的のセフジニル化合物を収率及び選択性良く製造することは極めて困難な状況にあったため、工業的に安価且つ効率の良い脱保護方法の出現が望まれていた。

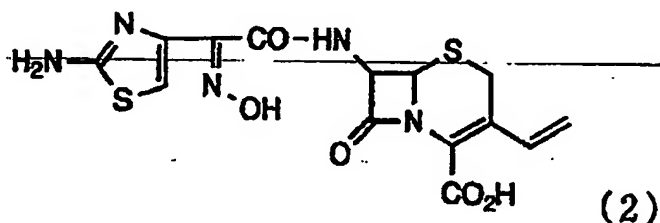
本発明の目的は、式(1)で表される保護された3-ビニルーセフェム誘導体から式(2)で表される3-ビニルーセフェム化合物を高価な試薬を使用することなく、効率良く製造し得る新規な技術を提供することにある。

25 発明の開示

本発明は式(1)で表される保護された3-ビニルセフェム誘導体を有機溶媒中過ハロゲン化酸および有機プロトン酸の存在下に処理して式(2)で表される3-ビニルセフェム化合物を得ることを特徴とする3-ビニルセフェム化合物の製造方法に係る。



- 5 (式中R¹, R²及びR³は水素原子または置換基を有することのあるアリールメチル基を示す。但し、R¹, R²及びR³は同時に水素原子ではない。)



- 本発明では、酸に不安定なセフジニル化合物の脱保護反応を効率良く行うため有機溶媒中において、原料骨格中のアミド基およびアミノ基に対し弱い有機プロ
- 10 トン酸を水素結合させ、強力な過ハロゲン化酸を必要量のみ使用することにより、セフジニル化合物を安定にまた収率良く合成することが可能となった。本反応では反応に寄与できる強力な過ハロゲン化酸は必要最小限の量のみしか使用しないため反応系で安定にセフジニル化合物が存在し得る。また、多量の酸を必要としないため、後処理も使用した酸の量にあわせて必要量の塩基で有機溶媒中から抽
- 15 出するのみで簡単に単離操作が行えるのも特徴で、工業的に簡便且つ安価に製造可能な製造方法を確立することに成功した。

本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 で表される置換基を有することのあるアリールメチル基としては、置換基を有してもよいベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、アニシルメチル基、ナフチルメチル基等をあらわす。置換していても良い置換基としては、ヒドロキシ基、メチル、エチル、tert-ブチル等の炭素数1～4の低級アルキル基、メトキシ、エトキシ等の炭素数1～4の低級アルコキシ基等を挙げることが出来る。ジフェニルメチル基には、置換又は非置換のフェニル基がメチレン鎖あるいはヘテロ原子を介して分子内で結合しているタイプのものも含有される。具体例としては、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、3,4,5-トリメトキシベンジル基、3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシベンジル基、2,4,6-トリメチルベンジル基、ジトリルメチル基等を挙げることができる。

本発明で利用できる有機プロトン酸としては、 $pK_a=3\sim5$ のものが好ましく、例えば蟻酸、酢酸、クロロ酢酸、プロピオン酸、2-エチルヘキサン酸等の置換もしくは無置換の低級アルキルカルボン酸、安息香酸、トルイル酸等の置換もしくは無置換の芳香族カルボン酸等が幅広く利用できる。

有機プロトン酸の使用量としては、上記式(1)の化合物に対し、通常1～20倍モル当量、好ましくは2.5～10倍モル当量、特に好ましくは3～5倍モル当量である。

過ハロゲン化酸としては、過塩素酸、過ヨウ素酸、過臭素酸等が例示できる。その使用量としては通常触媒量用いれば良いが、式(1)の化合物に対して通常0.1～5倍モル当量使用するのが好ましい。

過ハロゲン化酸の濃度としては通常市販されている60%の物がそのまま使用できるが、反応系により10～50%の範囲で希釈して用いることも出来る。

本発明で利用できる有機溶媒としては、蟻酸メチル、蟻酸エチル、蟻酸プロピル、蟻酸ブチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、プロピ

- オン酸メチル、プロピオン酸エチル等の低級カルボン酸の低級アルキルエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルプロピルケトン、メチルブチルケトン、メチルイソブチルケトン、ジエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、バレロニトリル等の
- 5 ニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、アニソール等の置換もしくは未置換の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジブromoエタン、プロピレンジクロライド、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素類、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シ
- 10 クロオクタン等のシクロアルカン類を挙げることができる。特に好ましい溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンが挙げられる。これらは1種単独で又は2種以上混合して使用される。

-
- またこれらの有機溶媒には、必要に応じて水が含有されていてもよい。これらの溶媒は、式(1)の化合物1kg当たり、通常2~200L程度、好ましくは3
- 15 ~100L程度使用されるのがよい。反応は-20~100℃、好ましくは0~50℃の範囲で行なわれる。

式(2)の化合物は、反応終了後、通常の抽出操作或いは晶析操作を行なうことによりほぼ純品として得ることができるが、その他の方法によっても勿論精製することができる。

20

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、これに限定されるものではない。

実施例1

- 25 式(1)において R^1 が水素原子、 R^2 がトリチル基、 R^3 が水素原子である化

- 化合物 (1a) 1g を塩化メチレン 10ml に溶解し、この溶液に 98% (w/w) 蟻酸 0.18ml (3当量) および 60% (w/w) 過塩素酸 0.16ml (1.6当量) を加え、30℃で1時間反応させた。この反応液に飽和重曹水 7ml を加えて目的物を抽出した。得られた水層に 2 規定塩酸を加えて pH=3.0 に調整し、0~3℃に冷却した。1時間後、析出した結晶を吸引ろ過、減圧乾燥を行って目的の式 (2) のセフジニル化合物を 0.59g (収率 95%) 得た。
- 1H NMR (DMSO-d₆) 3.32 (s, 1H), 3.53 (d, J=18Hz, 1H), 3.81 (d, J=18Hz, 1H), 5.16 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.29 (d, J=11.7Hz, 1H), 5.56 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.76 (dd, J=4.8, 8.1Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.89 (dd, J=11.7, 17.1Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 9.47 (d, J=8.1Hz, 1H), 11.3 (s, 1H).

実施例 2

- 原料化合物に式 (1a) の化合物の p-トルエンスルホン酸塩の 2 ジメチルアセトアミド配位結晶を用いて、実施例 1 と同様に反応を行った結果、収率 96% で式 (2) のセフジニル化合物を得た。得られたセフジニル化合物の 1H NMR は実施例 1 のそれと一致した。

実施例 3~8

- 反応溶媒を変え、それにあわせて反応時間を調整した以外は実施例 1 と同様の反応を行った結果を表 1 に示す。

【表 1】

| 実施例 | 有機溶媒 | 反応時間 (h r) | 収率 (%) |
|-----|--------|------------|--------|
| 3 | クロロホルム | 1 | 95 |
| 4 | ベンゼン | 1 | 94 |
| 5 | トルエン | 1 | 94 |
| 6 | キシレン | 1 | 92 |
| 7 | 酢酸エチル | 4 | 90 |
| 8 | 酢酸ブチル | 4 | 89 |

実施例 9～12

過塩素酸の濃度を変え、反応時間を調整した以外は実施例 1 と同様の反応を行
 5 った結果を表 2 に示す。

【表 2】

| 実施例 | 過塩素酸濃度 (%) | 反応時間 (h r) | 収率 (%) |
|-----|------------|------------|--------|
| 9 | 45 | 1 | 96 |
| 10 | 30 | 1 | 95 |
| 11 | 20 | 1.5 | 92 |
| 12 | 10 | 6 | 87 |

実施例 13～16

プロトン酸を以下の酸に変えた以外は実施例 1 と同様の反応を行った結果を表
 10 3 に示す。

【表 3】

| 実施例 | プロトン酸 | 収率 (%) |
|-----|------------|--------|
| 13 | 酢酸 | 95 |
| 14 | プロピオン酸 | 93 |
| 15 | 2-エチルヘキサン酸 | 86 |
| 16 | 安息香酸 | 89 |

実施例 17

化合物 (1 a) を化合物 (1 b, R^1 =トリチル基, R^2 =トリチル基, R^3 =水素原子) に変えた以外は実施例 1 と同様の反応を行った結果、収率 91% で式 (2) のセフジニル化合物が得られた。得られたセフジニル化合物の 1H NMR は実施例 1 のそれと一致した。

実施例 18

化合物 (1 a) を化合物 (1 c, R^1 =水素原子, R^2 =トリチル基, R^3 = p -メトキシベンジル基) に変えた以外は実施例 1 と同様の反応を行った結果、収率 92% で式 (2) のセフジニル化合物が得られた。得られたセフジニル化合物の 1H NMR は実施例 1 のそれと一致した。

実施例 19

化合物 (1 a) を化合物 (1 d, R^1 =水素原子, R^2 =トリチル基, R^3 =ジフェニルメチル基) に変えた以外は実施例 1 と同様の反応を行った結果、収率 94% で式 (2) のセフジニル化合物が得られた。得られたセフジニル化合物の 1H NMR は実施例 1 のそれと一致した。

実施例 20

化合物 (1 a) を化合物 (1 e, R^1 =トリチル基, R^2 =トリチル基, R^3 = p -メトキシベンジル基) に変えた以外は実施例 1 と同様の反応を行った結果、

収率 89% で式 (2) のセフジニル化合物が得られた。得られたセフジニル化合物の ^1H NMR は実施例 1 のそれと一致した。

実施例 21

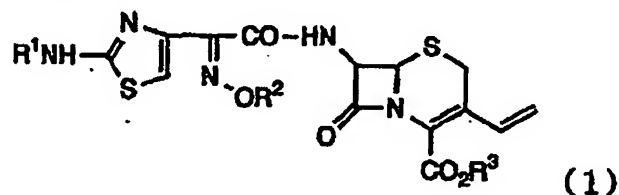
化合物 (1a) を化合物 (1f, $\text{R}^1 = \text{トリチル基}$, $\text{R}^2 = \text{トリチル基}$, $\text{R}^3 =$
5 ジフェニルメチル基) に変えた以外は実施例 1 と同様の反応を行った結果、収率 91% で式 (2) のセフジニル化合物が得られた。得られたセフジニル化合物の ^1H NMR は実施例 1 のそれと一致した。

産業上の利用可能性

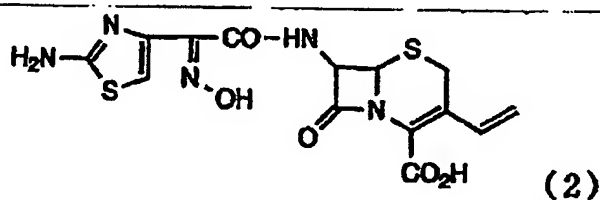
- 10 本発明によれば、酸に不安定なセフジニル化合物を水素結合に必要な量の有機プロトン酸と、少量の過ハロゲン化酸の組み合わせにより、弱酸による水素結合と強酸による脱保護を有機溶媒中で巧妙に組み合わせ、酸に不安定なセフジニル化合物を高収率、高純度で製造することが可能となった。また必要最小限の酸を用いるため後処理も簡便で工業的に極めて容易なセフジニル化合物の製造方法を
15 提供することが可能である。

請求の範囲

1. 式(1)で表される保護された3-ビニルセフェム誘導体を有機溶媒中過ハロゲン化酸および有機プロトン酸の存在下に処理して式(2)で表される3-ビニルセフェム化合物を得ることを特徴とする3-ビニルセフェム化合物の製造方法。



(式中 R^1 、 R^2 及び R^3 は水素原子または置換基を有することのあるアリールメチル基を示す。但し、 R^1 、 R^2 及び R^3 は同時に水素原子ではない。)



2. 式(1)で表される保護された3-ビニルセフェム誘導体の水素結合に必要な量の有機プロトン酸と、少量の過ハロゲン化酸を使用する請求の範囲第1項に記載の製造方法。
3. 有機プロトン酸の使用量が式(1)の化合物に対し1~20倍モル当量、過ハロゲン化酸の使用量が式(1)の化合物に対し0.1~5倍モル当量である請求の範囲第2項に記載の製造方法。
4. 有機プロトン酸が $pK_a = 3 \sim 5$ のものである請求の範囲第1項に記載の製造方法。
5. 有機プロトン酸が蟻酸、酢酸、クロロ酢酸、プロピオン酸、2-エ

チルヘキサン酸、安息香酸、トルイル酸である請求の範囲第4項に記載の製造方法。

6. 過ハロゲン化酸が過塩素酸、過ヨウ素酸、過臭素酸である請求の範囲第1項に記載の製造方法。

5 7. 置換基を有することのあるアリールメチル基が置換基を有してもよいベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、アニシルメチル基、ナフチルメチル基である請求の範囲第1項に記載の製造方法。

8. 置換基が、ヒドロキシ基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基である請求の範囲第7項に記載の製造方法。

10 9. 置換基を有することのあるアリールメチル基がベンジル基、p-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、3,4,5-トリメトキシベンジル基、3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシベンジル基、2,4,6-トリメチルベンジル基、ジトリルメチル基、アニシルメチル基、ナフチルメチル基である請求の範囲第7項に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTERInt.Cl.⁷ C07D501/04, C07D501/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D501/00-62

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | EP 105459 A2 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 April, 1984 (18.04.84), & BE 897864 A1 & ZA 8306918 A & DK 8304270 A & AU 8319277 A1 & FI 8303370 A & GB 2127812 A1 & AT 8303427 A & CH 657857 A & NO 8303531 A & FR 2533926 A1 & ES 526091 A1 & CA 1206956 A1 & JP 59-89689-A & JP 59-89690-A & JP 62-294687 A & US 4559334 A & ES 543013 A1 & AT 8503554 A | 1-9 |
| A | NO 96/26943 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 06 September, 1996 (06.09.96), especially, see pages 10-12 & EP 812323 A1 & US 5925632 A & JP 11-501017 A & AU 4877196 A & CA 2212345 A & FI 973500 A & BR 9607046 A & CN 1176641 A | 1-9 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"E" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 July, 2001 (12.07.01)Date of mailing of the international search report
24 July, 2001 (24.07.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. 7 C07D501/04, C07D501/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. 7 C07D501/00-62

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A | EP 105459 A2 (藤沢薬品工業株式会社) 18. 4月. 1984 (18. 04. 84) &BB 897864 A1 &ZA 8306918 A &DK 8304270 A &AU 8319277 A1 &PT 8303370 A &GR 2127812 A1 &AT 8303427 A &CH 657857 A &NO 8303531 A &FR 2533926 A1 &ES 526091 A1 &CA 1206956 A1 &JP 59-89689 A &JP 59-89690 A &JP 62-294687 A &US 4559334 A &ES 543013 A1 &AT 8503554 A | 1-9 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 07. 01

国際調査報告の発送日

24.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8916
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高岡 裕美 印

4 P 9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | WO 96/26943 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 6.9月.1996 (06.09.96) 特に第10～12頁を参照 &EP 812323 A1 &US 5925632 A &JP 11-501017 A &AU 4877196 A &CA 2212345 A &FI 973500 A &BR 9607046 A &CN 1176641 A | 1-9 |
| | | |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.